Aus der Universitäts-Frauenklinik in Göttingen
Direktor: Prof. Dr. H. Martius

Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäureausscheidung unter dem Einfluß weiblicher Sexualhormone

---

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 31. März 1938

von

Dietrich Lauenstein
aus Kirn a. d. Nahe

GÖTTINGEN 1938
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz
Berichterstatter: Prof. Dr. Wehefritz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Martius

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1938

Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäureausscheidung unter dem Einfluß weiblicher Sexualhormone.

Wehefritz und Gierhake veröffentlichten 1933 im Zusammenhang mit Untersuchungen über Moorbadwirkung ultraspektroskopische Absorptionskurven, die an Urinen weiblicher Badepatienten gewonnen wurden. Die von E. Witte, dem Physiker der Klinik durchgeführten Absorptionsmessungen führten in auffälliger Weise zu Kurven, deren Maximum im Wellenbereich des Oestroms und seiner physiologischen Partner lag. Da diese Maxima auch bei Harnuntersuchungen, die in bestimmten Phasen der weiblichen Geschlechtsvorgänge z. B. der Gravidität und z. Zt. der Menstruation vorgenommen wurden, in charakteristischer Weise hervortraten, wurden die Absorptionskurven zunächst arbeitshypothetisch als Ausdruck des sexualinkretorischen Zustandsbildes gedeutet.

Jedoch führte eigene und auch von anderer Seite vorgenommene systematische Analyse, der im fraglichen Wellenbereich absorbierenden Harnbestandteile sehr bald zu der Einsicht, daß das charakteristische Absorptionsmaximum stets den kolorimetrisch ermittelten Harnsäurewerten entsprach, daß also die Kurven, die man hypothetisch als Ausdruck der hormonalen Keimdrüsenfunktion betrachtet hatte, im wesentlichen durch die Verschiebung der ausgeschiedenen Harnsäurewerte bestimmt wurde. Darüber hinaus ergab sich durch weitere vergleichende spektro- und kolorimetrische Harnsäurebestimmungen, daß im Sinne der früheren Arbeitshypothese im weiblichen Organismus zwischen Sexualfunktion und Harnsäurebilanz bestimmte Beziehungen bestehen.

Dieser Sachverhalt war der Ausgangspunkt für eine Reihe von Untersuchungen, die an der Göttinger Frauenklinik in verschiedenster Arbeitsrichtung unternommen wurden, um den mutmaßlichen Parallelgang von Harnsäureausscheidung und Hormonproduktion zu klären.

Bisherige Forschungsergebnisse über die intermediäre Beziehung zwischen Keimdrüsenfunktion und des N-haltigen Harnkomplexes.

Überblickt man die mannigfachen Arbeiten, die sich mit dem Einfluß der Inkretwirkung auf die Stoffwechselvorgänge befassen, so geht mit Sicherheit hervor, daß vor allem das quantitative Verhältnis der stickstoffhaltigen Blut- und Harnbestandteile in differenter Weise verschoben werden kann. Manche Hormone wirken auf die Gesamtstickstoffausscheidung, andere beeinflussen lediglich den Purinhaushalt, wieder andere Inkrete greifen spezifisch in den Kreatin-Kreatinin-Haushalt ein, während andere Hormone wiederum getrennt oder gemeinsam an der Ausscheidung aller harnpflichtigen Stickstoffsubstanzen ihren Anteil haben. Nach Buadze ist diese Tatsache dadurch erklärt, daß alle tierischen und menschlichen Organe ihrer morphologischen Eigenart und funktionellen Aufgabe entsprechend einen ganz spezifischen Stoffwechsel, besonders in Bezug auf Eiweiß und seine Abkömmlinge aufweisen. „Jedes Organ ist an der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen derart beteiligt, daß es an sie ganz bestimmte Stoffwechselprodukte in bestimmten Quantitäten abgibt. Nimmt man weiter an, daß diese Organe von diesem oder jenem Hormon nicht gleichmäßig getroffen werden, sondern, abgesehen von dem Grad ihrer Ansprechbarkeit die Auswahl lediglich nach Maßgabe der gegenseitigen, auf ihrer morphologischen bzw. chemischen Strucktur basierenden Affinität stattfindet, so ergibt sich hieraus, daß von den betreffenden Wirkstoffen manche in diesem, manche in jenem Organ ihren Einfluß entfalten.“ (Buadze).

Die Frage, wie ein Hormon den intermediären Stoffwechsel beeinflußt oder auf unsere Problemstellung bezogen, in welcher Weise es auf die Zusammensetzung des Harnes wirkt, hängt davon ab, welcher Wirkungsstätte das Hormon entstammt und auf welche Erfolgsorgane es gerichtet ist. Im allgemeinen kann man wohl mit Buadze annehmen, daß die Wirkstoffe, die vorzugsweise den Muskelstoffwechsel anfachen, in erhöhtem Maße Kreatin-Kreatininausscheidung bedingen, während die anderen, die in drüsigen Organen ihre Wirkung lokalisieren, möglicherweise für eine erhöhte Purinausscheidung in Betracht kommen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird, wie oben dargelegt wurde, lediglich der Einfluß der weiblichen Keimdrüseninkrete berücksichtigt. Während die Abhängigkeit des Kreatinstoffwechsels vom Alter und Geschlecht, d. h. also von der Keim-

drüsenfunktion als erwiesen gelten darf, liegen analoge Feststellungen bezüglich des Purinstoffwechsels in überzeugender Weise noch nicht vor.

Vor allem waren es die Arbeiten von Beumer, Bühler, der Abderhalden'schen Schule und des Schittenhelm'schen Arbeitskreises, die die physiologische Kreatinurie bei jungen Tieren und Kindern, bzw. ein Ausbleiben der Kreatinausscheidung während der Geschlechtsreife sicherstellten. In diesem Zusammenhang sind die Versuche von Perassi, Abderhalden und Buadze erwähnenswert, wonach sowohl durch Verfütterung von Placenten (Oestrongehalt!) als auch durch unmittelbare Menformoninjektion bei geschlechtsreifen Hunden eine Zunahme des Gesamtkreatinins im Harn erzielt wurde. Eine Kreatinurie bzw. Hyperkreatinurie ist nicht nur während der Gravidität, sondern auch während und nach der Menstruation (Krause und Cramer) und vor allem im Puerperium (Kakulenka) nachgewiesen worden. Allerdings wird von Steans und Levis eine direkte Beziehung zwischen Menstruation und Kreatinurie bestritten. Diese Befunde, in Verbindung mit der von Read und Mc. Neal gemachten Beobachtung, daß männliche Kastraten und Eunuchen eine erhebliche Kreatinurie aufweisen, dürfte an der Abhängigkeit des Kreatininstoffwechsels von der Sexualfunktion keinen Zweifel lassen.

Von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß nach den Arbeiten Abderhaldens die Purinabkömmlinge Vorstufen der Kreatin-Kreatininbildung darstellen, wäre angesichts dieser engen intermediären Koppelung zu vermuten, daß auch der Stoffwechselweg der Purine in differenter Weise durch die Keimdrüseninkrete beeinflußt werden könnte.

Von den spärlichen Untersuchungen, die in dieser Richtung unternommen wurden, verdient ein ausführlicher Beitrag von Buadze besondere Beachtung. Der Autor bestimmte im Experiment an Hunden neben dem oben bereits erörterten hormonabhängigen Verhalten des Kreatinhaushalts gleichzeitig die Gesamtstickstoff-Harnsäure- und Allantionausscheidung nach Injektionen von Schilddrüsen-, Pankreas-, Hypophysen- und Keimdrüsenhormonen. Während sich erwartungsgemäß bezüglich des Kreatin-Kreatininstoffwechsels nach Injektion von Menformen eine elektive Steigerung der Ausscheidungswerte ergab, blieb die Harnsäure- und Allantoinausfuhr unter dem Einfluß des weiblichen Sexualhormons unverändert.

Über die Beziehungen des Stickstoffhaushalts und Sexualsystems beim Menschen liegen zwar eine Reihe von Untersuchungen vor, die jedoch nur allgemeine Anhaltspunkte für die von uns aufgegriffene Fragestellung bieten. Es seien hier besonders die

Arbeiten erwähnt, die davon ausgingen, daß die mit den Sexualfunktionen des mensuellen Zyklus und der Gravidität einhergehenden Vorgänge durch den damit verbundenen Umbau von Organsubstanz einen merklichen Einfluß auf den Purinhaushalt mit sich bringen. Von den meisten Autoren wird eine Stickstoffretention in der praemenstruellen Phase gefunden. Dementsprechend fand auch Schrader während der Menses eine geringere Stickstoffausscheidung im Urin und Kot als während der übrigen Zeit des Intervalls. Aus den Untersuchungen von Okey und Erikson geht ein Anstieg der Reststickstoffausscheidung zur Zeit der Menstruation von 5—15 mg hervor, wobei die Autoren offen lassen, durch welche Komponente des Reststickstoffes die Steigerung hervorgerufen wurde. Ebenso wenig übereinstimmend sind die Versuchsergebnisse über das Verhalten des Harnsäurespiegels während der Gravidität. Hellmuth fand während der ersten Schwangerschaftsmonate keine Veränderungen gegenüber der Norm, stellte aber gegen Ende der Gravidität und unter der Geburt einen bedeutenden Anstieg fest, der im Wochenbett wieder absank. Cantarow und Riechiuti veröffentlichten Ergebnisse, bei denen das Maximum der Harnsäureausscheidung im Verlauf des Wochenbettes liegt, wogegen die Werte während der Schwangerschaft normal, unmittelbar vor der Geburt aber erniedrigt sind.

Die eingangs erwähnten Untersuchungen von Wehefritz und Gierhake hatten es erneut nahegelegt, die Harnsäure als gesonderte Komponente des Eiweißstoffwechsels ins Auge zu fassen und vor allem ihre mit dem mensuellen Cyklus parallel gehenden Schwankungen zu beachten. In Konsequenz dieser Untersuchungen führte daher E. Weirich an normal menstruierenden Versuchspersonen tägliche Harnsäurebestimmungen durch, wobei die gefundenen Werte Synchron mit dem Ablauf der Regel aufgezeichnet wurden. Es ergab sich, mit der Einschränkung, daß es sich nur um 4 untersuchte, nicht purinarm ernährte Versuchspersonen handelte, die Feststellung, daß die Harnsäureausscheidung ein Maximum um die Zeit der Menstruation aufweist und einem Minimum im Intermenstruum zustrebt, dessen Schwerpunkt durchschnittlich am 19. Tag nach Beginn der voraufgegangenen Regel liegt.

Eigene Untersuchungen.

Die aus den Weirich'schen Untersuchungen abgeleitete Annahme, daß das intermediäre Schicksal der Harnsäure an die zyklischen Zustandsänderungen im weiblichen Sexualsystem ge-

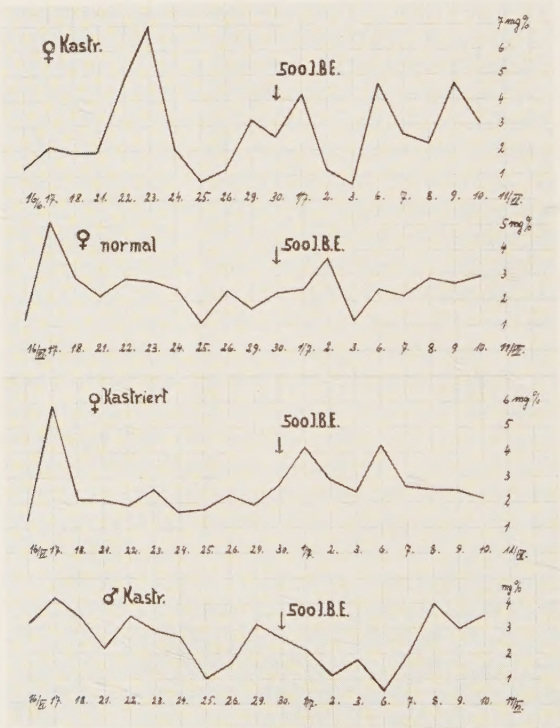
bunden sei, erforderte eine grundsätzliche Feststellung: Ist im weiblichen Organismus die Harnsäureausscheidung unmittelbar durch die Ovarialfunktion bzw. durch die isoliete Wirkung des des Sexualhormons beeinflußbar oder müssen hierfür neuro-endokrine Einflüsse komplexer Natur in Betracht gezogen werden? Hierüber konnte zunächst nur das Tierexperiment entscheiden.

Es wurden zu den beabsichtigten Versuchen 150 bis 180 Gramm schwere Albinoratten herangezogen. Die Tiere wurden von der üblichen Stallfütterung abgesetzt und mit einer Kost versorgt, die einem geringen, aber gleichbleibendem Purinangebot entsprach. Sowohl die Menge des verabreichten Futters als auch die der Trinkflüssigkeit (Leitungswasser) wurde während der Versuchsdauer konstant gehalten. Zwecks Ausschaltung der Keimdrüsenfunktion wurden die Tiere mit Ausnahme der erforderlichen Kontrollen kastriert. Unter den Kastraten befand sich auch ein Männchen, um gegebenenfalls eine heterologe Stoffwechselbeeinflussung des später zu injizierenden Oestrons beobachten zu können. Die Uringewinnung geschah mittels eigens konstruierter Stoffwechselkäfige, die je ein Tier für die beabsichtigte Dauer der Urinproduktion aufnahmen. Im allgemeinen wurden die Tiere 12—14 Stunden, meistens während der Nachtzeit, bis zur Lieferung von 8—10 ccm Harn darin belassen. Der Urin wurde, um quantitativ einheitliche Beziehungen zu schaffen, vor der kolorimetrischen Untersuchung jeweils auf ein spezifisches Gewicht von 1010 eingestellt. Die Harnsäurebestimmung erfolgte nach der Methode von Folin. Die Harnsäure wird durch saure Silberlaktatlösung ausgefällt, durch Behandeln mit salzsaurer Kochsalzlösung wieder in Lösung gebracht und kolorimetrisch durch die Blaufärbung bestimmt, die durch die Harnsäure in einer alkalischen Phosphorwolframlösung hervorgerufen wird. Als Vergleich diente eine Harnsäurelösung bekannter Konzentration. Wir benutzten als Meßinstrument ein einfaches Keilkolometer (Autenrieth), das jedoch zwecks Erzielung größerer Schärfe der Trennungslinie mit einem Hüfner'schen Prisma versehen war. Auf diese Weise erzielten wir für jede Einzelmessung eine Ablesegenauigkeit von $\pm$ 0,5 %.

Nachdem sich die Versuchstiere von dem operativen Eingriff wieder völlig erholt hatten, wurden sie unter den oben gekennzeichneten Versuchsbedingungen auf eine möglichst konstante Harnsäurebilanz eingestellt. Obwohl wir feststellen mußten, daß außerhalb der Ernährungsbedingung gelegene Faktoren, wie Tagestemperatur, Witterungseinflüsse, Bewegung der Tiere die Ausscheidungskurve nach oben und unten immer wieder beeinträchtigten, gingen diese Schwankungen doch selten über einen Spiel-

raum von ± 3 mg % hinaus. Wir begannen mit der Hormoninjektion nachdem die Tiere gleichmäßig während einer Zeit von 10 Tagen eingestellt worden waren. Nachdem wir in Vorversuchen mit geringen Progynondosen (10 I B E pro Tier) keinerlei Veränderungen der Ausscheidungswerte erzielt hatten, injizierten wir jetzt im Hauptversuch jedem Tier eine einmalige Dosis von 500 Einheiten Oestronbenzoat.

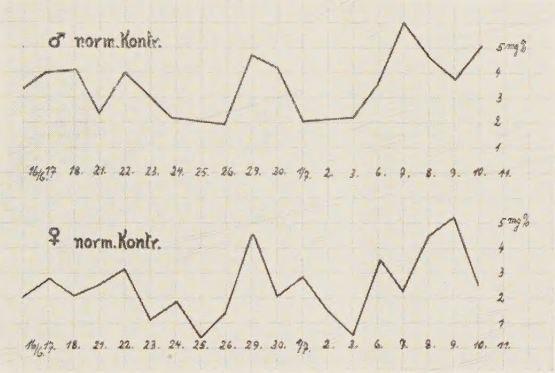
Abbildung 1



Ein Blick auf die vorstehende Kurve, die nur einen Ausschnitt von mehr als Hundert pro Tier durchgeführten Einzelmessungen darstellen, zeigt, daß unter der Wirkung des Ovarialhormons, einerlei ob die Tiere noch eine funktionierende Keimdrüse besaßen oder nicht, weder eine positive noch negative Beeinflussung der Harnsäurewerte erfolgte. Auch Vergleiche der durchschnittlichen Ausfuhrleistung vor und nach der Hormoninjektion läßt keine

experimentell erzielten Unterschiede erkennen. Die nicht mit dem Hormon behandelten Tiere, bei denen die ungestörte Eigenfunktion der Keimdrüse, bzw. deren Fehlen als Versuchsvariante ins Auge gefaßt werden sollte, zeigten unter sich ebenfalls keinerlei positiv oder negativ deutbaren Unterschiede.

Abbildung 2



Wir dürfen daher die Schlußfolgerung ziehen, daß sich unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen eine isolierte Wirkung des weiblichen Sexualhormons auf den endogenen Harnsäurestoffwechsel nicht nachweisen läßt. Da sowohl bei Kastraten als auch Nichtkastraten beiderlei Geschlechts keinerlei Unterschiede in der Harnsäureausscheidung auftraten, muß auch eine intermediäre Beziehung zwischen Keimdrüsenfunktion und Purinstoffwechsel, wenigstens bezüglich der Harnsäurekomponente abgelehnt werden.

Wenn schon im allgemeinen das Tierexperiment bezüglich der Übertragung auf menschliche Stoffwechselverhältnisse mit kritischer Zurückhaltung betrachtet werden soll, so mußten wir in unserem Fall von vornherein eine besondere Einschränkung machen. Es mußte nämlich mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die sogenannte Urikolyse, ein harnsäurespaltendes Ferment, das in der Rattenleber vorkommt, eine Mehrausscheidung der Harnsäure verhinderte. Wenn auch aus Bilanzversuchen bei gleichzeitiger Belastung mit Uraten hervorging (Gierhake), daß die Fermentleistung der Urikolyse einem unphysiologisch hohen Angebot von Harnsäure nicht gewachsen ist, so ist die Urikolyse dennoch im Purinstoffwechsel der Ratte ein Faktor, der gegebe-

nenfalls gegenüber einem intermediären Mehrangebot an Harnsäure nicht außer Acht gelassen werden darf. Unter dem Vorbehalt, daß im menschlichen Leben keine Urikolyse vorkommt, möchten wir aus unseren Versuchsergebnissen ableiten, daß die mensuellen Harnsäureschwankungen nach Weirich, unabhängig von den quantitativen Verschiebungen der ovariellen Hormonproduktion zustande kommen.

Eine gute Beweisstütze erhielt diese Aussage durch weitere Harnsäurebestimmungen, die ebenfalls in der Göttinger Frauenklinik an Patientinnen mit langdauernder Amenorrhoe vorgenommen wurden.*

Der Stillstand der Ovarialfunktion bei Amenorrhoischen und das Darniederliegen der Hormonproduktion bot einerseits eine weitgehende Analogie zu der im Tierexperiment gewählten Versuchsanordnung, andererseits ermöglichte der Klinikaufenthalt der Versuchspersonen eine stoffwechselkonstante Einstellung sowie die planmäßige Durchführung der Hormonbehandlung.

Als Beispiel sei folgender Fall angeführt:

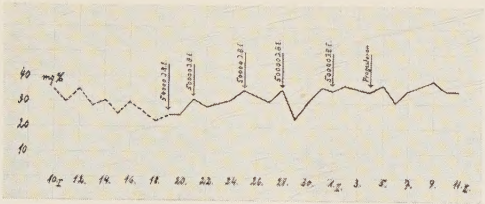
A. R., 30 Jahre; Patientin gibt an, daß sie seit der Geburt ihres letzten Kindes 1933 nicht mehr menstruiert hat. Früher alle 28/4 Tage Regelblutung ohne Beschwerden. Menarche mit 13 Jahren.

Die Patientin wurde am 10. 1. 38 in der Göttinger Frauenklinik zwecks Behandlung der Amenorrhoe aufgenommen. In Anbetracht der beabsichtigten Harnsäureuntersuchungen wurde die Kranke während der ersten 8 Tage, bevor die Progynon-Corpus-luteum-Behandlung nach dem Kaufmann'schen Schema einsetzte, mit einer purinarmen Kost, einer absolut fleischfreien Diät eingestellt. Die täglichen Harnsäurewerte des Frühurins wurden sofort nach Anlieferung des Urins ermittelt. Die Bestimmung erfolgte in der oben beschriebenen Weise. Die auf spez. Gewicht 1010 umgerechneten Werte wurden registriert und kurvenmäßig dargestellt.

* Diese Untersuchungen, die aus äußeren Gründen unterbrochen werden mußten, wurden mir in ihrem vorläufigen Ergebnis von Herrn Professor Dr. Wehefritz im Rahmen dieser Arbeit zur Auswertung überlassen.

Abbildung 5

Frau A. R. Harnsäureausscheidungskurve



Wenn man den Verlauf der vorstehenden Ausscheidungskurve verfolgt, so beachtet man, daß unter dem Einfluß der purinarmen Diät die physiologischen Tagesschwankungen sehr geringfügig sind, so daß man am 19. 1., 8 Tage nach der Klinik-Aufnahme, bei einer befriedigenden konstanten Stoffwechsellage mit der Hormonbehandlung beginnen konnte. Wenn unter dem Einfluß der Hormoninjektionen intermediäre Stoffwechseländerungen im Harnsäurehaushalt ausgelöst würden, dann mußte sich dieser Effekt an positiven oder negativen Kurvenausschlägen bemerkbar machen, die deutlich über das Maß der physiologischen Tagesschwankungen hinausgingen. Diese Wirkung wurde, wie der relativ konstante Weiterverlauf der Kurve zeigt, trotz wiederholter Hormoninjektionen von insgesamt 250000 internationalen Benzoat-Einheiten (I. B. E.) nicht beobachtet. Auch die am 4. 2. erfolgte Injektion des Corpus luteum Hormon Progesteeron blieb ohne Einfluß auf den Verlauf der Ausscheidungskurve.

Eine Regelblutung ist bei der Patientin nach dieser, an Hand des Kaufmann'schen Schemas durchgeführten Hormonbehandlung nicht eingetreten. Im Rahmen dieser Arbeit kam es jedoch lediglich darauf an, zu zeigen, daß auch im Organismus des Weibes eine massive Zufuhr von homologen Keimdrüseninkreten auf die Harnsäureausscheidung keinerlei Einfluß auszuüben vermag. Es muß daraus gefolgert werden, daß die Harnsäure auch bei normalem Menstruationsgeschehen als Indikator zyklusbedingter Hormonproduktion nicht in Betracht kommt.

Schrifttum.

Abderhalden: Zeitschrift f. exp. Medizin Bd. 65, 1, 1929
Beumer, H.: Zeitschrift f. exp. Medizin Bd. 90, 762, 1933
Buadze, S.: Zeitschrift f. exp. Medizin Bd. 90, 762, 1933
Bühler, R.: Zeitschrift f. exp. Medizin Bd. 96, 821, 1935
Bockelmann u. Rother: Z. Geburtsh. 87, 584, 1924
Burian u. Schur: Hoppe-Seyler Z. 80, 241, 1900
Dahlmann: Z. Geburtsh. 80, 524, 1918
Eufinger: Kli. Wo. 1929 II 1649
Folin: Journ. Biol. Chem. 54, 1922
Halban-Seitz: Physiol. u. Path. d. Weibes. V, 4 770, 1928
Krause, R. A. u. W. Cramer: Journ. Physiol. Bd. 44, 22
Lichwitz: Kli. Chem. 1930
McNeal: Amer. J. med. Sci. 164, S. 222 1922
Perassi, P.: Ann. Ostetr. 1913, Bd. 42, 579
Read, B. E.: J. of. biol. Chem. Bd. 46, 281 1921
Veit-Stoeckel: Handb. d. Gyn. I, 2, 186, 1930
Wehefritz u. Gierhake: Arch. f. Gyn. 154, 384, 1933

Lebenslauf.

Am 2. Dezember 1900 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Hans Lauenstein in Kirn a. d. Nahe geboren. Nach einem 4jährigen Besuch der Volksschule in Greene besuchte ich das Realgymnasium bis Obertertia in Gandersheim. Anschließend kam ich auf das Gymnasium in Höxter. 1918 wurde ich im März eingezogen und nahm bis Dezember 1918 am Weltkrieg teil. Weihnachten 1919 bestand ich in Höxter die Reifeprüfung. Ich widmete mich nun dem Studium der Medizin, studierte in Göttingen, wo ich das Vorexamen bestand, später in Kiel, und machte 1929 in Göttingen das Staatsexamen.

Bis 1936 war ich als Medizinpraktikant und Volontärarzt an verschiedenen Göttinger Kliniken tätig.

Seit Mai 1936 übe ich in Greene/Kreiensen ärztliche Praxis aus.